·论著·

单纯性支气管扩张症与支扩慢阻肺重叠综合征患者的病原菌对比研究

吴俊[1*]，张玲[2]，顾东伟[1]，郑磊[1]，赵祝香[3]，赵子文[3]

1.243000 安徽省马鞍山市人民医院呼吸与危重医学科
2.243000 安徽省马鞍山市人民医院检验科
3.510180 广东省广州市，华南理工大学附属第二医院 广州市第一人民医院呼吸与危重医学科
*通信作者：吴俊，副主任医师；E-mail：wujun198112@163.com

【摘要】 **背景** 我国慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）及支气管扩张症（简称支扩）患者数量庞大，均为高发病率、病死率的慢性呼吸系统疾病。支扩慢阻肺重叠综合征（BCOS）作为一种特殊临床亚型常见，但易被忽略。感染常是其急性恶化的诱因，但相关病原学研究相对匮乏。**目的** 分析单纯性支气管扩张症（BE）与 BCOS 患者病原菌分布、耐药性特点，比较两者差异。为临床合理使用抗菌药物提供参考。**方法** 选取 2016 年 1 月—2023 年 1 月在马鞍山市人民医院呼吸与危重医学科住院的支扩患者 584 例为研究对象，根据是否合并慢阻肺将患者分为两组：BE 组（未合并慢阻肺，335 例）和 BCOS 组（合并慢阻肺，249 例）。回顾性分析患者病原菌构成、药敏结果及变迁，分析两组病原菌分布及耐药性差异。**结果** 584 例支扩患者共分离 299 株病原菌，其中 BE 组病原菌 146 株，革兰阴性菌 87 株（59.59%），革兰阳性菌 3 株（2.05%），分枝杆菌 9 株（6.16%），真菌 47 株（32.19%）；BCOS 组病原菌 153 株，其中革兰阴性菌 80 株（52.29%），革兰阳性菌 1 株（0.65%），分枝杆菌 2 株（1.31%），真菌 70 株（45.75%）；BCOS 组患者白色念珠菌构成比高于 BE 组（χ^2=5.274，P=0.022）。BE 及 BCOS 组铜绿假单胞菌耐药率分别为：亚胺培南 10.64%、25.53%，哌拉西林他唑巴坦 6.98%、15.91%，环丙沙星 12.77%、21.28%，阿米卡星 2.13%、2.13%；肺炎克雷伯菌药率分别为：亚胺培南 0、14.29%，哌拉西林他唑巴坦 0、14.29%，环丙沙星 15.38%、35.71%，阿米卡星 0、7.14%；BCOS 组铜绿假单胞菌对氨苄西林舒巴坦耐药率低于 BE 组（P=0.026）。BCOS 组患者产超广谱 β 内酰胺酶肠杆菌科（χ^2=4.357，P=0.037）及耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌分离率均高于 BE 组（χ^2=5.593，P=0.018）。2016—2022 年支扩患者分离铜绿假单胞菌株数均最高，呈先降后升趋势；分离肺炎克雷伯菌株数在 2021、2022 年明显升高，仅次于铜绿假单胞菌；2020—2022 年分离分枝杆菌株数及 2021—2022 年分离曲霉菌株数均呈上升趋势。**结论** BCOS 作为一种特殊表型，其病原菌分布、耐药性有其自身特点，值得关注。铜绿假单胞菌目前是 BE 及 BCOS 患者常见分离致病菌，近年来分离肺炎克雷伯菌株数仅次于铜绿假单胞菌。分离分枝杆菌、曲霉菌株数较前亦明显上升，应引起重视，尤其是 BE 患者。

【关键词】 支气管扩张症；肺疾病，慢性阻塞性；支扩慢阻肺重叠综合征；铜绿假单胞菌；抗药性
【中图分类号】 R 563 R 37 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0851

Comparative Study of Pathogenic Bacteria in Patients of Bronchiectasis with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WU Jun[1*]，*ZHANG Ling*[2]，*GU Dongwen*[1]，*ZHENG Lei*[1]，*ZHAO Zhuxiang*[3]，*ZHAO Ziwen*[3]
1.Department of Pulmonary and Critial Care Medicine，Ma'anshan People's Hospital，Ma'anshan 243000，China
2.Department of Laboratory Medicine，Ma'anshan People's Hospital，Ma'anshan 243000，China
3.Department of Pulmonary and Critial Care Medicine，Guangzhou First People's Hospital/The Second Affiliated Hospital，South China University of Technology，Guangzhou 510180，China

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82270041）；马鞍山市科技计划项目（YL-2023-8）
引用本文：吴俊，张玲，顾东伟，等. 单纯性支气管扩张症与支扩慢阻肺重叠综合征患者的病原菌对比研究［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0851.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
WU J，ZHANG L，GU D W，et al. Comparative study of pathogenic bacteria in patients of bronchiectasis with and without chronic obstructive pulmonary disease［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.



*Corresponding author：WU Jun，Associate chief physician；E-mail：wujun198112@163.com

【Abstract】 **Background** There are a large number of patients with chronic obstructive pulmonary disease（COPD）and bronchiectasis in China，which are chronic respiratory diseases with high morbidity and mortality. Bronchiectasis-COPD overlap syndrome（BCOS）is a special clinical subtype，but it is easy to be ignored. Infection often contributes to their acute exacerbation，but related etiological studies are relatively scarce. **Objective** To analyze the distribution and drug resistance characteristics of pathogens in bronchiectasis patients without and with COPD，and to compare the differences between them. So as to provide references for rational use of antimicrobial agents. **Methods** A total of 584 patients with bronchiectasis who were hospitalized in the Department of Pulmonary and Critial Care Medicine of Ma'anshan People's Hospital from January 2016 to January 2023 were enrolled. The patients were divided into two groups according to whether they combined with COPD or not：BE group（335 cases without COPD）and BCOS group（249 cases with COPD）. A retrospective analysis was performed on the composition，antimicrobial susceptibility results and changes of pathogens on patients，and analyze the difference of distribution and drug resistance between the two groups. **Results** A total of 299 strains were isolated from 584 patients with bronchiectasis，146 strains from BE group，among them，Gram-negative bacilli 87 strains（59.59 %），Gram-positive bacteria 3 strains（2.05%），Mycobacterium 9 strains（6.16%），Fungus 47 strains（32.19%）. Meanwhile，153 strains from BCOS group，among them，Gram-negative bacilli 80 strains（52.29%），Gram-positive bacteria 1 strains（0.65%），Mycobacterium 2 strains（1.31%），Fungus 70 strains（45.75%）. The composition ratio of Candida albicans were significantly higher in BCOS group than BE group（χ^2=5.274，P=0.022）. The resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem in BE group and BCOS group were 10.64%，25.53%，piperacillin tazobactam 6.98%，15.91%，ciprofloxacin 12.77%，21.28%，amicacin 2.13%，2.13%，respectively. The resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to imipenem were 0，14.29%，piperacillin tazobactam 0，14.29%，ciprofloxacin 15.38%，35.71%，amikacin 0，7.14%，respectively. The resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* to ampicillin/sulbactam in BCOS group was significantly lower than that in BE group（P=0.026）. The isolation rates of ESBLs-producing enterobacteriaceae（χ^2=4.357，P=0.037）and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in BCOS group were higher than BE group（χ^2=5.593，P=0.018）. From 2016 to 2022，the isolation strains of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with bronchiectasis was the highest，and showed a trend of first decreasing and then increasing. The isolation strains of *Klebsiella pneumoniae* increased significantly in 2021 and 2022，second only to *Pseudomonas aeruginosa*. The isolation strains of Mycobacterium from 2020 to 2022 and Aspergillus from 2021 to 2022 showed an upward trend. **Conclusion** As a special phenotype，BCOS has its own characteristics of pathogen distribution and drug resistance，which deserves attention. *Pseudomonas aeruginosa* is the most common pathogen isolated from patients with bronchiectasis and BCOS currently. In recent years，the isolation strains of *Klebsiella pneumoniae* is second only to *Pseudomonas aeruginosa*. The detection of Mycobacterium and Aspergillus has significantly higher than before，which should be taken seriously，especially in BE patients.

【Key words】 Bronchiectasis；Pulmonary disease，chronic obstructive；Bronchiectasis-COPD overlap syndrome；Pseudomonas aeruginosa；Drug resistance

支气管扩张症（以下简称支扩）是一种病因多样的慢性肺部疾病，临床表现为慢性咳嗽、产痰及反复急性加重。在放射学上显示为异常和永久的支气管扩张改变[1]。它曾在临床实践中被低估，在研究中被忽视，但近年来，支扩的发病率急剧增加，是继慢性阻塞性肺疾病（以下简称慢阻肺）和支气管哮喘之后的第三大常见的呼吸系统疾病[2-3]。支扩在亚洲人群中属于常见病，以中国为例，2013—2017年，成人支扩患病率增加了2.31倍，总体患病率以年均32.8%的速度上升，患者的人均总费用和住院费也显著增加[2]，同时增加了医疗负担和死亡风险[4-5]。然而目前对支扩的关注度远低于其他慢性气道疾病。支扩是一种异质性很强的疾病，有时为一种独立的慢性感染性肺病，有时可合并其他肺部疾病，包括慢阻肺等[6]。近年来发现支扩合并慢阻肺，已成为一种特殊的临床亚型。

支扩慢阻肺重叠综合征（bronchiectasis-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome，BCOS）的概念首先由HURST等[7]提出，是指支扩和慢阻肺同时存在于同一患者。然而，目前还没有覆盖临床实践的指南，两种疾病之间的因果关系也不明确。近年来BCOS越来越被认识到，与单独治疗任何一种疾病相比，BCOS与较差的预后和较高的死亡率相关[8]。众多的研究局限于BCOS与单纯性慢阻肺之间的差异，而合并慢阻肺作为支扩一种特殊的亚型，却鲜有关注，但它作为一种重要的支扩亚型，且均为发病率极高的慢性气道疾病，值得进一步研究。而呼吸道感染是导致支扩及慢阻肺急性加重的重要诱因，因此有必要对单纯性支气管扩张症（bronchiectasis，BE）与BCOS患者病原学分布及

耐药性特点进行比较研究，提供这一特殊亚型的病原学资料，以期更精准的指导抗菌药物运用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取584例支扩患者为研究对象，根据是否合并慢阻肺将患者分为两组：BE组（未合并慢阻肺，335例）和BCOS组（合并慢阻肺，249例）。纳入标准：（1）年龄≥18周岁；（2）支扩及慢阻肺患者临床及相关微生物学资料完整。排除标准：（1）年龄<18周岁；（2）囊性纤维化患者；（3）临床资料不全。本研究为回顾性研究，仅采集研究对象临床资料，不存在临床干预，不会对研究对象带来风险，不泄露研究对象信息，已通过马鞍山市人民医院伦理委员会审核批准[伦理审批号：医学伦理（2023）第01-06]，研究对象豁免知情同意。

1.2 诊断标准

支扩：结合病史、临床表现、体征及胸部高分辨率CT等检查符合我国2012年发表的《成人支气管扩张症诊治专家共识》的诊断依据[9]。

慢阻肺：结合病史、症状、体征、胸部影像学及肺功能符合2013年中华医学会呼吸病学分会制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2013年修订版）》的诊断标准[10]。

1.3 资料收集

回顾性收集2016年1月—2023年1月在马鞍山市人民医院呼吸与危重医学科住院的支扩患者一般基本信息[包括性别、年龄、BCOS病程（同时罹患支扩与慢阻肺的时长）、住院天数、吸烟情况（吸烟量=吸烟年数×每天包数）等]、痰微生物培养及药敏结果等。

1.4 病原菌培养及药物敏感试验

质控菌株为金黄色葡萄球菌ATCC25923、大肠埃希菌ATCC25922、肺炎克雷伯菌ATCC700603、铜绿假单胞菌ATCC27853（来源于全国质控菌株质评中心）。

584例患者均在护理人员指导下次日清晨留取深部痰液，放入无菌痰盒内立即送检。参照《全国临床检验操作规程》[11]对痰标本进行病原菌普通培养、真菌培养及常规抗酸染色涂片，细菌鉴定及药敏试验采用VITEK 2-Compact全自动微生物分析系统（法国梅里埃公司）测定。试验结果按2017年美国临床实验室标准化协会（Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI）标准判定[12]。

计算公式：病原菌耐药率=（耐药菌株数/检测菌株总数）×100%；病原菌分离率=（分离病原菌数/患者数）×100%。

1.5 统计学方法

应用Whonet 5.6软件对药敏结果进行分析，使用百分率进行描述性分析。使用Excel 2021和SPSS 26.0对调查数据进行分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher′s确切概率法。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

584例支扩患者中男297例（50.86%）、女287例（49.14%），平均年龄（66.8±12.4）岁。BCOS组患者男性比例、年龄、BCOS病程、住院天数、吸烟史比例均高于BE组患者，差异有统计学意义（$P<0.05$）；两组患者吸烟量比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表1。

2.2 支扩患者病原菌分布情况

584例支扩患者共分离299株病原菌，其中BE组病原菌146株，革兰阴性菌87株（59.59%），革兰阳性菌3株（2.05%），分枝杆菌9株（6.16%），真菌47株（32.19%）；BCOS组病原菌153株，其中革兰阴性菌80株（52.29%），革兰阳性菌1株（0.65%），分枝杆菌2株（1.31%），真菌70株（45.75%）。BCOS组患者白色念珠菌构成比高于BE组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；两组患者其他病原菌构成比比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），见表2。

2.3 两组患者主要病原菌耐药性比较

两组患者分离的重要菌种为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌，计算3种革兰阴性杆菌对各药的耐药率并比较（表3~5）。结果显示，BE及BCOS组铜绿假单胞菌耐药率分别为：亚胺培南10.64%、25.53%，哌拉西林他唑巴坦6.98%、15.91%，环丙沙

表1 两组患者基本资料比较

Table 1 Comparison of clinical data from BE and BCOS group

组别	例数	性别（男/女）	年龄（岁）	BCOS病程（年）	住院天数（d）	吸烟史[例（%）]	吸烟量（包年）
BE组	335	151/184	64.0±13.0	11.7±14.8	9.0±3.3	76（22.69）	36.15±25.79
BCOS组	249	146/103	70.4±10.5	17.2±14.3	10.0±3.5	83（33.33）	36.36±28.64
t（χ^2）值		10.510[a]	-6.563	-4.499	-3.382	8.172[a]	-0.048
P值		0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.004	0.962

注：[a]为χ^2值；BE=单纯性支气管扩张症，BCOS=支扩慢阻肺重叠综合征。



星 12.77%、21.28%，阿米卡星 2.13%、2.13%；肺炎克雷伯菌药率分别为：亚胺培南 0%、14.29%，哌拉西林他唑巴坦 0、14.29%，环丙沙星 15.38%、35.71%，阿米卡星 0%、7.14%；鲍曼不动杆菌药率分别为：亚胺培南 20.00%、66.67%，哌拉西林他唑巴坦 20.00%、66.67%，环丙沙星 20.00%、100.00%，阿米卡星 0%、66.67%。BCOS 组铜绿假单胞菌对氨苄西林舒巴坦耐药率低于 BE 组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；除铜绿假单胞菌组氨苄西林舒巴坦外，BCOS 组上述细菌耐药率绝大部分高于 BE 组，但尚无显著统计学差异（$P>0.05$）。

2.4 两组患者特殊耐药菌分离率比较

BCOS 组患者产超广谱 β 内酰胺酶（extended-spectrum β-lactamases，ESBLs）肠杆菌科及耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌（carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*，CRPA）分离率均高于 BE 组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；两组患者耐碳青霉烯类肠杆菌科（carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*，CRE）、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*，CRAB）分离率比较，差异均

表 2 两组患者病原菌比较［株（%）］

Table 2 Comparison of pathogenic bacteria between BE and BCOS group

组别	菌株数	革兰阴性菌						
		铜绿假单胞菌	肺炎克雷伯菌	嗜麦芽窄食单胞菌	鲍曼不动杆菌	阴沟肠杆菌科	大肠埃希菌	其他
BE 组	146	51（34.93）	13（8.90）	6（4.11）	5（3.42）	5（3.42）	2（1.37）	5（3.42）
BCOS 组	153	48（31.37）	15（9.80）	2（1.31）	3（1.96）	3（1.96）	8（5.23）	1（0.65）
χ^2 值		0.427	0.071	1.305	0.181	0.181	2.351	1.678
P 值		0.513	0.790	0.253	0.670	0.670	0.125	0.195

组别	革兰阳性菌		分枝杆菌	真菌				
	金黄色葡萄球菌	诺卡菌		白色念珠菌	黄曲霉	烟曲霉	黑曲霉	其他
BE 组	2（1.37）	1（0.68）	9（6.16）	39（26.71）	3（2.05）	0	1（0.68）	4（2.74）
BCOS 组	1（0.65）	0	2（1.31）	60（39.22）	0	1（0.65）	0	9（5.88）
χ^2 值	0.002	—	3.698	5.274	—	—	—	1.099
P 值	0.967	0.488	0.054	0.022	0.115	1.000	0.488	0.294

注：—表示采用 Fisher's 确切概率法。

表 3 两组患者铜绿假单胞菌耐药率比较［株（%）］

Table 3 Comparison of drug resistance rate of pseudomonas aeruginosa between two groups

组别	阿米卡星		氨苄西林		氨苄西林舒巴坦		哌拉西林他唑巴坦	
	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株
BE 组	47	1（2.13）	34	33（97.06）	22	20（90.91）	43	3（6.98）
BCOS 组	47	1（2.13）	33	30（90.91）	17	10（58.82）	44	7（15.91）
χ^2 值	0		0.299		—		0.941	
P 值	1.000		0.585		0.026		0.332	

组别	氨曲南		环丙沙星		左氧氟沙星		美罗培南		亚胺培南	
	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株
BE 组	47	6（12.77）	47	6（12.77）	47	6（12.77）	47	5（10.64）	47	5（10.64）
BCOS 组	47	7（14.89）	47	10（21.28）	47	10（21.28）	47	12（25.53）	47	12（25.53）
χ^2 值	0.089		1.205		1.205		3.519		3.519	
P 值	0.765		0.272		0.272		0.061		0.061	

组别	头孢曲松		头孢他啶		头孢吡肟		妥布霉素		头孢他啶阿维巴坦	
	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株
BE 组	32	24(75.00）	47	5（10.64）	47	4（8.51）	44	0	9	0
BCOS 组	36	21(58.33）	47	6（12.77）	47	7（14.89）	45	2（4.44）	11	0
χ^2 值	2.102		0.103		0.412		—			
P 值	0.147		0.748		0.521		0.494			

注：—表示采用 Fisher's 确切概率法。

无统计学意义（*P*>0.05），见表 6。

2.5 两组患者分离白色念珠菌合并其他病原菌情况

BE 组分离白色念珠菌 39 株，BCOS 组分离白色念珠菌 60 株，同一患者常合并分离其他病原体，常见铜绿假单胞菌、分枝杆菌和肺炎克雷伯菌等。两组患者分离白色念珠菌合并其他病原菌比较，差异无统计学意义（*P*>0.05），见表 7。

2.6 2016—2022 年支扩患者分离病原菌分布变迁

2016—2022 年支扩患者分离铜绿假单胞菌株数均最高，其中以前 3 年较高，2019、2020 年稍下降，后又

表 4 两组患者肺炎克雷伯菌耐药率比较（%）

Table 4 Comparison of drug resistance rate of Klebsiella pneumoniae between two groups

组别	阿米卡星		氨苄西林		氨苄西林舒巴坦		哌拉西林他唑巴坦	
	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株
BE 组	13	0	13	13（100.00）	13	2（15.38）	12	0
BCOS 组	14	1（7.14）	13	13（100.00）	12	5（41.67）	14	2（14.29）
χ^2 值		—		—		—		—
P 值		1.000		—		0.202		0.483

组别	氨曲南		环丙沙星		左氧氟沙星		美罗培南		亚胺培南	
	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株
BE 组	13	1（7.69）	13	2（15.38）	13	2（15.38）	13	0	13	0
BCOS 组	14	4（28.57）	14	5（35.71）	14	4（28.57）	14	2（14.29）	14	2（14.29）
χ^2 值		—		—		—		—		—
P 值		0.326		0.385		0.648		0.481		0.481

组别	头孢曲松		头孢他啶		头孢吡肟		妥布霉素	
	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株
BE 组	13	1（7.69）	13	0	13	0	12	0
BCOS 组	14	6（42.86）	14	4（28.57）	14	3（21.43）	14	2（14.29）
χ^2 值		—		—		—		—
P 值		0.077		0.098		0.222		0.483

注：—表示采用 Fisher's 确切概率法。

表 5 两组患者鲍曼不动杆菌耐药率比较（%）

Table 5 Comparison of drug resistance rate of Acinetobacter baumannii between two groups

组别	阿米卡星		氨苄西林		氨苄西林舒巴坦		哌拉西林他唑巴坦	
	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株
BE 组	5	0	5	5（100.00）	5	1（20.00）	5	1（20.00）
BCOS 组	3	2（66.67）	3	3（100.00）	3	2（66.67）	3	2（66.67）
χ^2 值		—		—		—		—
P 值		0.107		—		0.464		0.464

组别	氨曲南		环丙沙星		左氧氟沙星		美罗培南		亚胺培南	
	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株
BE 组	5	1（20.00）	5	1（20.00）	5	0	5	1（20.00）	5	1（20.00）
BCOS 组	3	3(100.00）	3	3(100.00）	3	2（66.67）	3	2（66.67）	3	2（66.67）
χ^2 值		—		—		—		—		—
P 值		0.143		0.143		0.107		0.464		0.464

组别	头孢曲松		头孢他啶		头孢吡肟		妥布霉素	
	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株	检测株数	耐药株
BE 组	5	1（20.00）	5	1（20.00）	5	1（20.00）	5	1（20.00）
BCOS 组	3	2（66.67）	3	2（66.67）	3	2（66.67）	3	2（66.67）
χ^2 值		—		—		—		—
P 值		0.464		0.464		0.464		0.464

注：—表示采用 Fisher's 确切概率法。

表 7 两组患者分离白色念珠菌合并其他病原菌比较［株（%）］

Table 7 Comparison of Candida albicans combined with other pathogens between two groups

组别	菌株数	铜绿假单胞菌	分枝杆菌	肺炎克雷伯菌	甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌	大肠埃希菌	鲍曼不动杆菌	阴沟肠杆菌	嗜麦芽窄食单胞菌	烟曲霉
BE 组	39	6（15.4）	2（5.13）	1（2.56）	1（2.56）	0	0	0	0	0
BCOS 组	60	16（26.7）	2（3.33）	3（5.00）	1（1.67）	3（5.00）	2（3.33）	2（3.33）	1（1.67）	1（1.67）
χ^2 值		1.741	0	0.006	0	—	—	—	—	—
P 值		0.187	1.000	0.937	1.000	0.276	0.518	0.518	1.000	1.000

注：—表示采用 Fisher's 确切概率法。

表 6 两组患者特殊耐药菌株分离率比较［株（%）］

Table 6 Comparison of the isolation rate of special drug-resistant strains between two groups

组别	例数	产 ESBLs 肠杆菌科	CRPA	CRE	CRAB
BE 组	335	2（0.60）	5（1.49）	0	1（0.30）
BCOS 组	249	8（3.21）	12（4.82）	2（0.80）	2（0.80）
χ^2 值		4.357	5.593	—	0.067
P 值		0.037	0.018	0.181	0.796

注：—表示采用 Fisher's 确切概率法；ESBLs= 超广谱 β 内酰胺酶，CRPA= 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌，CRE= 耐碳青霉烯类肠杆菌科，CRAB= 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌。

逐渐升高。分离肺炎克雷伯菌株数在 2016—2020 年并不十分突出，但 2021、2022 年明显升高，仅次于铜绿假单胞菌。2020—2022 年分离分枝杆菌株数及 2021—2022 年分离曲霉菌株数均呈上升趋势，见图 1。

2.7 2016—2022 年支扩患者分离铜绿假单胞菌分布变迁

2016—2022 年支扩患者分离铜绿假单胞菌株数以前 3 年及后 2 年较高。分离 CRPA 菌株数以 2016、2017 年较高，分别占当年铜绿假单胞菌株数的 60.00%（9/15）和 19.05%（4/21），后整体较低，其中 2019、2021 年均未分离 CRPA。2016—2022 年支扩患者中仅 2016 年分离 3 株难治性耐药铜绿假单胞菌（pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance，DTR-PA），占当年铜绿假单胞菌株数的 20.00%（3/15），见图 2。

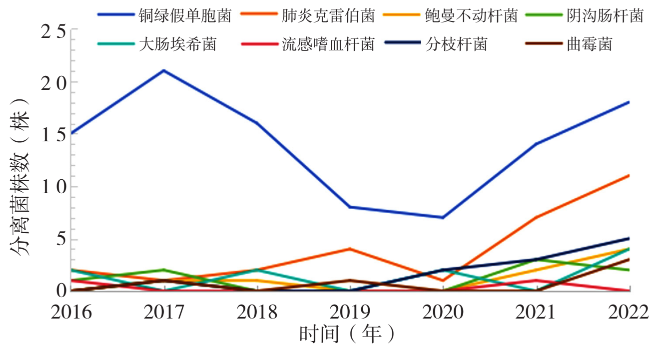
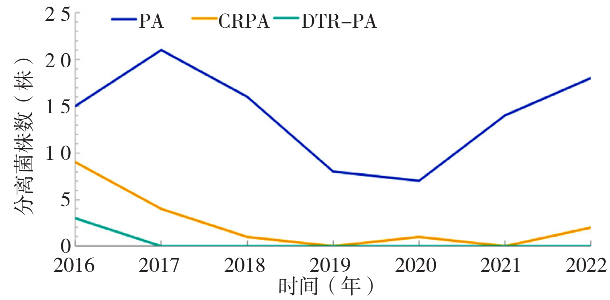


图 1 2016—2022 年支扩患者分离病原菌分布变迁

Figure 1 Distribution change of pathogens isolated from patients with bronchiectasis from 2016 to 2022



注：PA= 铜绿假单胞菌，CRPA= 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌，DTR-PA= 难治性耐药铜绿假单胞菌。

图 2 2016—2022 年支扩患者铜绿假单胞菌分布变迁

Figure 2 Distribution change of pseudomonas aeruginosa isolated from patients with bronchiectasis from 2016 to 2022

3 讨论

支扩是一种慢性呼吸系统疾病，其特征是黏膜纤毛清除功能受损，气道感染和炎症，导致气管结构破坏，引起支气管异常的扩张，临床表现为反复咳嗽、大量脓痰、甚至咯血、呼吸困难。近年来支扩全球发病率呈上升趋势[2，3，13]，医疗负担及其严重。感染是支扩加重的关键因素之一。目前的指南建议支扩患者至少每年进行痰培养，还建议在病情恶化开始时收集呼吸道标本进行微生物学检查，以解决靶向抗菌治疗问题[1，14]。同时呼吸道感染亦是慢阻肺发病和加剧的重要因素，细菌感染是其急性加重的常见原因[15]。因此合理抗感染治疗，显得及其重要。

本研究将支扩患者是否合并慢阻肺分为两组，试图比较 BE 与 BCOS 组在病原菌分布及耐药性上差异，以便更好的对特殊亚型进行针对性抗感染治疗。本研究共纳入 584 例支扩患者，其中 BE 组患者 335 例（57.36%），BCOS 组患者 249 例（42.64%）。BCOS 组男性患者显著多于 BE 组（$P<0.05$），可能与男性患者吸烟人群较多易合并慢阻肺有关。的确，BCOS 组吸烟史比例显著高于 BE 组（$P<0.05$），但两组患者吸烟人群吸烟量尚无明显差异，是个有趣的现象，分析原因，BE 组中也有吸烟患者，可能会导致呼吸道免疫屏障受损，反复感染导致支扩发生，同时这类人群也有合并肺部肿瘤等情况，值得进一步研究。BCOS 组患者年龄、病程及住院

天数均显著高于 BE 组患者（$P<0.05$），医疗负担更重，因此更值得关注。

本研究与 XIE 等[16]及 YU 等[17]的回顾性研究相似，亦有不同。本研究纳入 2016–2023 年支扩患者 584 例，共分离 299 株病原菌，其中 BE 组 146 株，最常见分离菌株依次为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食单胞菌等。BCOS 组 153 株，最常见分离菌株依次为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌等。来自 XIE 等[16]的回顾性研究，于 2015–2018 年共纳入 508 例 BCOS 患者，共分离 230 株病原菌，其中铜绿假单胞菌为最常见分离菌，与本研究结果相似；但紧随其后的为鲍曼不动杆菌、流感嗜血杆菌等，与本研究不同。YU 等[17]于 2015–2017 年共纳入 43 例 BCOS 患者，最常见分离菌与本研究相同，均为铜绿假单胞菌，与本研究不同是，该研究仅随其后的为鲍曼不动杆菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌。分析原因可能与入选患者住院年份不同及 BCOS 病原菌变迁有关。同时需要说明的是上述 XIE[16]及 YU[17]的研究是与单纯性慢阻肺的患者相比较。一项来自西班牙的多中心观察性研究[18]，于 2002–2011 年共纳入 1 790 例支扩患者，其中 158 例 BCOS 患者，BCOS 与 BE 组患者最常见分离菌亦均为铜绿假单胞菌，本研究与之相似，但随后分离菌为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌，而其他非发酵革兰阴性杆菌及肠杆菌科分离较少。分析原因可能与欧洲地区支扩患者病原菌分布特点有关。该研究 BCOS 与 BE 组患者病原菌分布比较尚无明显差异（$P>0.05$），本研究与之相似，但该研究并未纳入真菌做对比研究。本研究 BCOS 患者除铜绿假单胞菌以外，还需重点关注肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等肠杆菌科细菌，为这一特殊亚型支扩经验性治疗提供参考。

本研究结果显示，无论 BE 还是 BCOS，铜绿假单胞菌均是最常见致病菌，先前研究提示铜绿假单胞菌的感染与支扩病程、平均年住院次数、炎症指标等密切相关[19]。究其原因：（1）该菌可以分泌外毒素、致病因子与宿主体内的特定位点相结合而具有强致病性[20]；（2）可形成生物被膜及相关群体感应系统，形成细菌的保护性屏障，参与抗菌药物抗性作用[21]。支扩属于结构性肺病，若合并慢阻肺，使得肺部结构及内环境更趋复杂，更易导致铜绿假单胞菌等定植和慢性感染，除积极抗感染外，还需多方位综合治疗，如气道廓清技术、抗炎及抗生物被膜治疗等。

而在导致支扩病情恶化的感染原因中，除了细菌起着主导作用外，缺乏有关真菌影响的数据，特别是其作为触发因素的作用尚不清楚[22]。本研究结果显示，BCOS 组白色念珠菌构成比显著高于 BE 组（$P<0.05$），分析原因可能与合并慢阻肺患者长期使用吸入性糖皮质激素、间断使用全身性糖皮质激素、更差的气道屏障功能有关。呼吸道经常暴露在外界，吸入真菌孢子对健康人的影响不大。然而，在慢性肺部疾病中，如支扩及慢阻肺，真菌的生长会因黏液纤毛清除恶化、黏液黏稠以及真菌逃避宿主免疫机制的能力而增强[23]。因此导致 BCOS 白色念珠菌分离率更高。同时本研究还发现，分离白色念珠菌常合并其他病原菌，如：铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌甚至分枝杆菌、曲霉菌，目前难以确定其致病意义，这些病原菌与气道炎症、病情严重程度的相关性及相关微生物组学，值得进一步研究。

因铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌为两组患者常见病原菌，同时亦是下呼吸道感染重要致病菌，因此本研究列出上述 3 种代表菌种耐药结果。除 BE 组铜绿假单胞菌对氨苄西林舒巴坦耐药率明显高于 BCOS 组（$P<0.05$）外，其余上述菌种两组耐药性尚无显著统计学差异，但不难看出，BCOS 组耐药率绝大部分高于 BE 组。究其原因可能与 BCOS 患者急性加重及住院次数多，接受更广谱抗菌药物及气道防御功能下降有关，还有待更多样本资料证实。BCOS 为一种特殊亚型，临床医师应更加重视，合理用药。

本研究还对两组患者特殊耐药菌进行比较研究，BCOS 组患者产 ESBLs 肠杆菌科细菌、CRPA 分离率均显著高于 BE 组（$P<0.05$）。因此对于难治性 BCOS 患者，在痰检快速涂片查见革兰阴性菌时，临床经验用药上应重点关注并覆盖产 ESBLs 肠杆菌科及 CRPA，如使用：哌拉西林他唑巴坦、阿米卡星、氨曲南、碳青霉烯类等药。BE 组肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类均敏感，BCOS 组分离 2 株 CRE；BE 组分离 1 株 CRAB，BCOS 组分离 2 株 CRAB，两组患者两种菌分离率比较无显著差异，但仍值得关注，肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌同样对上述抗菌药物耐药率较低。

2016—2022 年支扩患者病原菌分布变迁显示，分离肺炎克雷伯菌株数在 2021、2022 年明显上升，仅次于铜绿假单胞菌，结合 BE 及 BCOS 组肺炎克雷伯菌分布相当，均为第二位分离菌，值得关注。支扩患者分离分枝杆菌株数在 2020—2022 年明显上升，需关注痰抗酸染色、支气管肺泡灌洗液抗酸染色、培养鉴定或宏基因二代测序等检查。分离曲霉菌株数在 2021、2022 年亦呈明显上升趋势，考虑到其致病潜力和复杂性，因此无论 BCOS 还是 BE，近年来对于抗生素效果不佳者，应注意曲霉等真菌的存在，需加强该菌的检出，及时治疗。

支扩及慢阻肺患者常分离铜绿假单胞菌，近年来由于其耐药性增加及生物被膜形成，给治疗带来很大的挑战，陆续出现 CRPA 菌株，甚至 DTR-PA 菌株[24]。2016—2022 年支扩患者分离铜绿假单胞菌株数一直处

于高位。其中分离 CRPA 株数以 2016、2017 年显著，分别占当年铜绿假单胞菌的 60.00%、19.05%，后整体呈下降趋势。关于 DTR-PA，仅 2016 年分离 3 株，占当年铜绿假单胞菌的 20.00%，后一直未分离 DTR-PA，说明近年来对于碳青霉烯类等广谱抗菌药物的限制使用起到了一定作用。

综上所述，BCOS 组患者 CRPA 分离率显著高于 BE 组，因此对于 BCOS 这种特殊支扩亚型，还需重点关注 CRPA 这种耐药致病菌，但在临床实践中不难发现 CRPA 菌株对其他常见抗菌药物却是敏感的，且黏液型多见。这可能与使用碳青霉烯类抗菌药物有关，因此需严格限制该类药物的使用，可选择诸如哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、阿米卡星等药物。BCOS 患者肺部结构更为复杂，更易定植铜绿假单胞菌，甚至耐药菌或黏液型，因此更需加用针对生物被膜药物，如小剂量大环内酯类药物，或有条件吸入妥布霉素治疗[25]。支扩患病率高，常合并多种合并症及并发症，常因感染导致反复急性加重，严重威胁患者健康。BCOS 作为一种常见而特殊的亚型，近年来越来越受重视，有其自身病原学特点，因此需要实时监测其病原菌分布及耐药性特点，为临床针对亚型合理用药提供参考，提高生活质量，降低死亡率。

作者贡献：吴俊进行文章的构思与设计、资料整理、统计学处理，撰写论文；张玲进行标本微生物学检测；顾东伟、郑磊进行资料的收集；赵祝香、赵子文进行论文构思、修订；吴俊对论文负责。

本文无利益冲突。

吴俊：https://orcid.org/0009-0002-8899-8401

参考文献

[1] POLVERINO E，GOEMINNE P C，MCDONNELL M J，et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis［J］. Eur Respir J，2017，50（3）：1700629. DOI：10.1183/13993003.00629-2017.

[2] FENG J N，SUN L N，SUN X Y，et al. Increasing prevalence and burden of bronchiectasis in urban Chinese adults，2013-2017：a nationwide population-based cohort study［J］. Respir Res，2022，23（1）：111. DOI：10.1186/s12931-022-02023-8.

[3] MARTINEZ-GARCIA M A，POLVERINO E，AKSAMIT T. Bronchiectasis and chronic airway disease：it is not just about asthma andCOPD［J］. Chest，2018，154（4）：737-739. DOI：10.1016/j.chest.2018.02.024.

[4] DIEL R，CHALMERS J D，RABE K F，et al. Economic burden of bronchiectasis in Germany［J］. Eur Respir J，2019，53（2）：1802033. DOI：10.1183/13993003.02033-2018.

[5] CHOI H，YANG B，KIM Y J，et al. Increased mortality in patients with non cystic fibrosis bronchiectasis with respiratory comorbidities［J］. Sci Rep，2021，11（1）：7126. DOI：10.1038/s41598-021-86407-8.

[6] HSU C Y，POON Y Y，CHEN Y W，et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a phenotype of bronchiectasis for long-term clinical presentation and treatment［J］. Medicina，2021，57（6）：579. DOI：10.3390/medicina57060579.

[7] HURST J R，ELBORN J S，DE SOYZA A，et al. COPD-bronchiectasis overlap syndrome［J］. Eur Respir J，2015，45（2）：310-313. DOI：10.1183/09031936.00170014.

[8] SOBALA R，SOYZA A D. Bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome［J］. Clin Chest Med，2022，43（1）：61-70. DOI：10.1016/j.ccm.2021.11.005.

[9] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组 . 成人支气管扩张症诊治专家共识［J］. 中华结核和呼吸杂志，2012，35（7）：485-492. DOI：10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.07.003.

[10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组 . 慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2013 年修订版）［J］. 中华结核和呼吸杂志，2013，36，4：255-264. DOI：10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.

[11] 尚红，王毓三，申子瑜 . 全国临床检验操作规程［M］. 4 版 . 北京：人民卫生出版社，2015：560-790.

[12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for anti-microbial susceptibility testing［S］. Twenty-seventh informational supplement，2017，M100S，27th Edition.

[13] CHOI H，YANG B，NAM H，et al. Population-based prevalence of bronchiectasis and associated comorbidities in South Korea［J］. Eur Respir J，2019，54（2）：1900194. DOI：10.1183/13993003.00194-2019.

[14] HILL A T，SULLIVAN A L，CHALMERS J D，et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults［J］. Thorax，2019，74（Suppl 1）：1-69. DOI：10.1136/thoraxjnl-2018-212463.

[15] 梁振宇，王凤燕，陈子正，等 . 2023 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、管理及预防全球策略更新要点解读［J］. 中国全科医学，2023，26（11）：1287-1298. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0052.

[16] XIE C L，WEN Y T，ZHAO Y J，et al. Clinical features of patients with bronchiectasis with comorbid chronic obstructive pulmonary disease in China［J］. Med Sci Monit，2019，25：6805-6811. DOI：10.12659/MSM.917034.

[17] YU Q H，PENG H Y，LI B，et al. Characteristics and related factors of bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease［J］. Medicine，2019，98（47）：e17893. DOI：10.1097/MD.0000000000017893.

[18] DE LA ROSA D，MARTÍNEZ-GARCIA M A，GIRON R M，et al. Clinical impact of chronic obstructive pulmonary disease on non-cystic fibrosis bronchiectasis. A study on 1，790 patients from the Spanish Bronchiectasis Historical Registry［J］. PLoS One，2017，12（5）：e0177931. DOI：10.1371/journal.pone.0177931.

[19] 吴俊，张玲 . 安徽省某地市级三级医院支气管扩张症病因学调查及微生物学对临床特征的影响［J］. 临床肺科杂志，2022，27（12）：1899-1903. DOI：10.3969/j.issn.1009-6663.2022.12.023.

[20] SELIM H，RADWAN T E E，REYAD A M. Regulation of T3SS synthesis，assembly and secretion in Pseudomonas aeruginosa［J］.

Arch Microbiol，2022，204（8）：468. DOI：10.1007/s00203-022-03068-5.

[21] COLVIN K M，GORDON V D，MURAKAMI K，et al. The pel polysaccharide can serve a structural and protective role in the biofilm matrix of Pseudomonas aeruginosa [J]. PLoS Pathog，2011，7（1）：e1001264. DOI：10.1371/journal.ppat.1001264.

[22] ALIBERTI S，MASEFIELD S，POLVERINO E，et al. Research priorities in bronchiectasis：a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration [J]. Eur Respir J，2016，48（3）：632-647. DOI：10.1183/13993003.01888-2015.

[23] CHOTIRMALL S H，AL-ALAWI M，MIRKOVIC B，et al. Aspergillus-associated airway disease，inflammation，and the innate immune response [J]. Biomed Res Int，2013，2013：723129. DOI：10.1155/2013/723129.

[24] TAMMA P D，AITKEN S L，BONOMO R A，et al. Infectious diseases society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing enterobacterales（ESBL-E），carbapenem-resistant enterobacterales（CRE），and Pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance（DTR-P. aeruginosa）[J]. Clin Infect Dis，2022，75（2）：187-212. DOI：10.1093/cid/ciac268.

[25] GUAN W J，XU J F，LUO H，et al. A double-blind randomized placebo-controlled phase 3 trial of tobramycin inhalation solution in adults with bronchiectasis with Pseudomonas aeruginosa infection[J]. Chest，2023，163（1）：64-76. DOI：10.1016/j.chest.2022.07.007.

（收稿日期：2023-12-26；修回日期：2024-04-21）

（本文编辑：康艳辉）